

サルコイドーシス研究の行方：現状と将来像

名誉会員 望月一郎

サルコイドーシスの国際会議WASOGが、前回2008年のアテネから、BALのInternational Conferenceと合同で開かれるようになり、今年2011年6月、オランダのマーストリヒトで第2回のWASOGBAL Congressが開かれたが、両方に出席しての感想は、今までの単独のサルコイドーシス国際会議にくらべ、何か華やかさに欠けた、まとまりのない会議に終始した印象をもったのは私だけではないだろうと考える。現在、サルコイドーシスの原因究明の研究自体が一つの壁にあたっている面もあるかと思うが、会議の運営などに主催者の奮起が望まれるや切なるものがある。

抄録を通じて、今回のマーストリヒト国際会議でのサルコイドーシス研究は3人の日本人の発表も含み、geneのpolymorphismの研究、IL-17, IL-23R, CD4+T cell, CD8+T cell, Fatigueの問題、治療ではTNF- α の抗体による眼科、骨病変への効果など、多岐にわたるものであったが、印象的だったのはMycobacteria, Propionibacteria, Corynebacteriaなどの感染と自己免疫がサルコイドーシスの原因に関係しているという考え方である。

Hostの熱ショック蛋白質 (heat shock protein; hsp) とMycobact. hsp, Propionibact. hsp, Corynebact. hspとの間のcross-reactivityにより、感染自己免疫をおこし、これがサルコイドーシスのpathogenesisであるとしている。結核菌のhsp16が人の α -crystallinのsmall hspと同じ構造という発表や、結核菌hsp65, hsp16がsequestrationによってcirculating immune complexとなり、サルコイドーシスではそれ等が対照より増えており、特に結核菌hsp16が重視され、これが自己免疫反応を起こすとしている(ドイツ; Dubaniewicz A)。彼はMycobacterium avium ss. paratuberculosisもgeneticallyにかかり易い人にその菌のhspと人のそれとのcross-reactivityを通じて自己免疫が起き易いとしている。蛋白質の研究の進歩で、「分子シャペロン」という物質が、蛋白質の構造をしっかりとしたものにするために大切なことがわかり、1970年代に、熱を加えてできる蛋白質がhsp90, 70, 27など「熱ショック蛋白質」として報告され、そして熱以外に低酸素、活性酸素など酸化ストレスでもできることがわかり、hspはより広い意味の「stress protein」と呼ばれ(1980年)、その

stress proteinの多くは分子シャペロンとして普通の細胞にもわずかは作られ、両者は人の細胞(真核細胞)や細菌にも存在し、変性蛋白の凝集阻止、再生などと同じ働きをして自己防衛の一端を担っている。

さて、我が国では1970年代から三上理一郎先生のグループがサルコイドーシスで広範囲臓器に血管病変のみられることを報告し、一時、「サルコイドーシスの血管病変」は燎原の火のごとく我が国でひろまり、研究発表も隆盛を極めたが、その後は正に火の消えたごとくに、発表は途絶えてしまった。私は血管病変の重要性を現在も認識し続け、サルコイドーシス患者の主気管支粘膜にみられる拡張した網目状血管変化を思い浮かべながら、気管支、肺組織の光顕、電顕の形態研究を行い、毛細血管内皮細胞に注目し、石灰沈着の変化、好酸球の内皮細胞への接着、脂肪滴の存在などを報告し、毛細血管内皮細胞のdamageの強いことから、私の最終の研究として、内皮細胞内のミトコンドリアの変化を追究し、サルコイドーシス16例のうち、5例31%に機能を全く廃絶したとされる膨化を認め、その他、腫大、著しい変型などを示す結果を得た(Mochizuki I. et al. Relationship between mitochondria and the development of specific lipid droplets in capillary endothelial cells of the respiratory tract in patients with sarcoidosis. Mitochondrion 2011; 11(4): 601-6)。改めて、毛細血管内皮細胞の変化の強いことを認識し、「サルコイドーシスは毛細血管の病気である」と再考した次第である。

気管支壁、肺胞間質には電顕で、常に認められる脂肪滴が気になって、サルコイドーシス研究には脂質の面からの研究が大切と私は30年来、考えてきたが、今回、ミトコンドリアの電顕像からも、脂質代謝が重要な関連を示し、脂質抗原の研究が必要と思われた。そして、その脂質は不飽和脂肪酸が主役を演じているのではないかという所見を得た。ミトコンドリアにカルディオリピン(Cardiolipin)などを含む、それらの脂質が関連しているのではないかと推察しているが、その病態の解明が望まれる。厚い脂肪壁に囲まれた細菌と脂質の膜を持つミトコンドリアの関係はMolecular mimicryと自己免疫疾患の観点からも重要な課題を有しており、CD1分子など樹状細胞で作られる脂質

抗原を提示する分子の研究が、既にサルコイドーシス症例においてなされてはいるが（榎本紀之,サルコイドーシスの肉芽腫形成機序におけるCD1分子の検討. 日呼吸会誌. 2005.43.10-14), 研究はまだまだ, 序の口であり, 今後, 更に脂質代謝の面から広く研究が展開されるべきではないかと考える. サルコイドーシスのFatigueについては, 私はサルコイドーシス症例の気管支壁神経線維の電顕所見で, 閉塞しかかった毛細血管の近くに存在する有髄線維の脱髄, 腫脹, 延長などの変化を認め, 髄鞘内の脂質にも変化を及ぼしているのではないかと考え, その他無髄線維の増殖などの存在から自律神経の変化がFatigueの原因と類推した. サルコイドーシスはミトコンドリアの脂質代謝にも関連して広く毛細血管内皮細胞に病変を起こしていることが考えられるので, 今後, 若い先生方は個別的な発表に終わらせず, そのevidenceをチームを組んで育てあげ, 複雑なサルコイドーシス病態のからくりを奥深く探求し, 木目細かく, 網羅した研究成果に辿りついてもらいたいと思う.